

폐경 후 여성의 대퇴골 골밀도에 따른 대사증후군과의 관련성

임호섭¹ · 공은희²

고신대학교 의과대학 부속 복음병원 가정의학교실

The Relationship with Metabolic Syndrome by Bone Mineral Density of Femur in Postmenopausal Women

Ho-Seob Lihm¹ · Eun-Hee Kong²

Department of Family Medicine^{1,2}, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: The systemic inflammation related to metabolic syndrome should activate bone resorption and result in low bone mineral density (BMD). The aim of this study was to identify the relationship with metabolic syndrome by BMD of femur in postmenopausal women.

Methods: We evaluated 120 postmenopausal women who were visited a health promotion center in a university hospital from January, 2008 to December, 2009. Data on their current medical diseases and medications were collected through a physician's history taking. Also, basic physical examinations and laboratory tests were performed on these subjects.

Results: In adjusted analysis including age and other factors, only waist circumference had a close correlation with BMD of femur ($P < 0.05$). The BMD of femur had no correlation with other risk factors of metabolic syndrome. When stratified by BMD of femur, corrected BMD of femur revealed no significant correlation with the presence of metabolic syndrome.

Conclusion: The BMD of femur among postmenopausal women with metabolic syndrome shows a positive tendency in abdominal obesity

Key words : Metabolic Syndrome, Bone Mineral Density, Femur, Postmenopause

서론

골다공증은 골절위험성 증가를 통해 사망률과 이환율을 증가시키며, 특히 폐경 후 여성에서 중요한 건강문제 중 하나이다. 세계보건기구 (World Health Organization, WHO)에서는 전세계적으로 잘 검증된 12개의 전향적 코호트 연구(총 대상자 : 약60,000명)에서 골밀도와 함께 골다공증의 위험인자를 함께 평가함으로써 골다공증의 치료대상을 더 적합하게 찾을 수 있는

Fracture Risk Assessment Tool (FRAX[®])를 제안하였으며, 이를 토대로 “10년내 대퇴골 골절 위험도 (10 year probability of Hip fracture)”를 산출하여 대퇴골 골절의 예방 및 치료에 활용하고 있다.¹⁾ 미국에서 발표된 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)에서는 대사증후군을 복부비만, 고중성지방 혈증, 저고밀도지단백 (HDL) 콜레스테롤혈증, 고혈압, 고혈당의 5가지 위험인자 중 3가지 이상을 포함하는 경우로 정의하였다.²⁾ 대사증후군의 각각의 위험인자와 골다공증과의 연관성을 폭넓게 연구되어 왔으나 연구결과는 일관된 결론을 내리지 못하고 있으며 상반된 결과를 나타낸 연구도 있었다. 대사증후군 각각의 위험인자의 연구결과들을 살펴보면 비만이 나

교신저자 : 공 은 희
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학, 가정의학과 교실
TEL: 051-990-6155 FAX: 051-990-3005
E-mail: fmeunhee@gmail.com

이증가에 따라 과다한 골소실에 대항하여 골을 보호 한다고 알려져 있다.³⁾ 하지만 비만이 골감소증과 골다공증과 연관된다는 연구도 있다.⁴⁾ 고혈압과 골밀도의 연관성은 각각 다른 단면 연구에서 반대적인 결론을 보고하고 있다.⁵⁻⁶⁾ 제1형 당뇨병은 골다공증의 위험 인자로 알려져 있으나 당뇨병과 골밀도의 연관성은 아직 논란의 여지가 많다.⁷⁾ 지금까지 골다공증과 대사증후군의 각각의 위험인자와의 연관성을 폭넓게 연구되어 왔으나 대사증후군 전체 위험인자들의 대퇴골 골밀도에 대한 복합적인 영향을 보고한 연구는 아직 이루어지지 않고 있다. 이에 저자는 폐경후 여성을 대상으로 대퇴골 골밀도에 따른 대사증후군과의 연관성을 알아보고자 하였다.

연구대상과 방법

1. 연구 대상

2008년 1월 1일 부터 2009년 12월 31일 까지 대학병원의 건강증진센터를 방문한 폐경 후 여성 120명을 대상으로 하였다. 골밀도에 영향을 미칠 수 있는 갑상선 질환자 및 갑상선 약물복용력, 칼슘제제, 골다공증 치료제, 여성호르몬 제제, 스테로이드 제제, 고지혈증 제제를 복용하고 있는 자와 골손실을 증가시킬 가능성이 있는 만성 신질환, 류마티스성 관절염, 전신홍반루푸스와 같은 염증성 질환자들을 제외하였다.

2. 대사증후군의 진단기준

NCEP-ATP III에서 정의한 대사증후군의 진단 기준을 이용하여 다음의 요건 중 3가지 이상을 만족할 경우 대사증후군으로 진단하였다. 하지만 본 연구에서는 ATP III에서 제시한 허리둘레 기준 (남자>102 cm, 여자>88 cm)을 아시아인에게 적용하는 것보다 2000년 아시아/태평양지역에서 제시한 허리둘레를 적용하는 것이 더 타당하여 이를 사용하였다.⁸⁾

- 1) 허리둘레: 남자>90 cm, 여자>80 cm
- 2) 중성지방: Triglycerides (TG)≥150 mg/dL
- 3) HDL-콜레스테롤: 남자<45 mg/dL, 여자<50 mg/dL
- 4) 혈압 ≥130/85 mmHg

- 5) 공복시 혈당 ≥110 mg/dL

현재 혈압강화제를 복용한다고 응답한 경우에는 높은 혈압군에, 혈당강화제를 복용중이거나 인슐린 치료 중이라고 응답한 경우에는 공복혈당 이상군에 포함시켜 분류하였다.

3. 연구 방법

문진을 통해 연구 대상자의 현 병력과 과거 병력, 복용중인 약물, 폐경 여부에 대해 조사하였다.

자동 신체계측기 (Inbody720, BiospaceCopr., Cheonan-si, Republic of Korea)를 이용하여 체중 및 신장, 체질량지수 (body mass index=kg/m², BMI)를 측정하였고 자동혈압측정계 (OMRON T5-M[®], OMRON Corp., Japan)로 우측 상완에서 수축기혈압과 이완기 혈압을 측정하였다. 허리둘레는 늑골 최하단부와 장골능 최상단 부의 중간지점에서 가볍게 숨을 내쉬 상태에서 측정하였다.

12시간 이상 공복 후 전주 정맥에서 혈액을 채취하여 일반혈액검사, 생화학검사, 지질검사를 측정하였다. 대퇴골 골밀도는 양에너지방사선골밀도측정기 (dual energy x-ray absorptionmetry, Discovery-W, Hologic, Boston, USA)를 사용하여 양측 대퇴골에서 측정하여 좌우측 골밀도 (T-점수) 중에서 더 낮은 쪽의 수치를 채택하였다. 연구 대상자들의 대퇴골 골밀도 수치는 3분위수 (tertile)를 이용하여 세 그룹(낮은 집단, 중간 집단, 높은 집단)으로 범주화하였으며, 3분위 절단 T-점수는 -2.2, -1.3 였다.

4. 통계 분석

연구대상자들의 일반적인 특성은 평균과 표준편차로 표기하였으며, 대퇴골 골밀도 구분에 따른 각 변수에서의 차이를 분석하기 위해 일원배치분산분석 (One way ANOVA)을 사용하였다. 각각의 변수들이 대퇴골 골밀도에 미치는 영향을 알아보기 위해 중다선형 회귀분석 (Multiple linear regression analysis)을 추가로 시행하였으며, 연령을 보정한 후 체질량지수에 따른 대사증후군과 대퇴골 골밀도를 비교하기 위해 analysis of covariance (ANCOVA)를 시행하였다. 모든 통계적 분석은 윈도우

용 SPSS version 17.0을 사용하여 처리하였으며 유의수준은 0.05미만으로 하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 일반적인 특성과 생화학적 지표의 차이

연구 대상자들의 평균 연령은 대사증후군이 없는 군에서 57.7 ± 6.3 세, 대사증후군이 있는 경우 58.7 ± 7.2 세였다. 체중, 체질량지수, 허리둘레, 이완기 혈압, 공복시 혈당, 중성지방은 대사증후군을 가진 군에서 높았다 ($P < 0.05$, Table 1). 연령, 키, 수축기 혈압, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 요산, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)는 대사증후군 여부에 따라 차이를 보이지 않았다.

Table 1. General characteristics of the subjects. (N=120)

Variables	Metabolic syndrome (N=36)	No Metabolic syndrome (N=84)	P-value*
Age, y	58.7 ± 7.2	57.7 ± 6.3	0.08
Weight, kg	64.1 ± 6.1	59.1 ± 8.1	<0.001
Height, cm	155.4 ± 5.6	156.3 ± 5.2	0.57
Body mass index, kg/m^2	26.5 ± 2.3	24.1 ± 3.2	<0.001
Waist circumference, cm	88.2 ± 7.3	80.2 ± 8.2	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	127.9 ± 16.5	125.9 ± 16.3	0.64
Diastolic blood pressure, mmHg	83.7 ± 9.6	76.7 ± 10.0	<0.001
Fasting plasma glucose, mg/dL	105.9 ± 20.1	94.1 ± 21.2	<0.001
Total cholesterol, mg/dL	212.3 ± 32.8	206.0 ± 36.7	0.45
HDL-C, mg/dL	50.4 ± 11.5	53.1 ± 12.6	0.78
Triglyceride, mg/dL	211.9 ± 48.9	119.9 ± 60.2	<0.001
Uric acid, mg/dL	6.2 ± 2.9	5.8 ± 0.9	0.89
hs-CRP, mg/dL	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.5	0.94
Total hip-BMD, g/cm^2	0.6 ± 1.3	0.6 ± 0.1	0.72

HDL-C, high density lipoprotein cholesterol hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein BMD, bone mineral density. Values are mean $\pm$ SD. *P-values are calculated by t-test

2. 대퇴골 골밀도 T-점수 삼분위수에 따른 일반적 특성과 생화학적 지표의 차이

대퇴골 골밀도가 높은 집단에서 체중 ($P=0.003$), 키 ($P=0.04$), BMI ($P<0.001$), 허리둘레 ($P<0.001$)가 유의하게 높았다. 수축기 혈압, 이완기 혈압, 공복시 혈당, 총

콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방, 요산, hs-CRP는 대퇴골 골밀도에 따라 차이를 보이지 않았다 (Table 2).

Table 2. Association with biochemical marker by the BMD T-score of Total hip.

	T-scores of Bone Mineral Density			P-value*
	Higher (-1.4~2.5) (N=40)	Middle (-2.3~-1.3) (N=40)	Lower (-4.3~-2.2) (N=40)	
Age, y	54.4	57.0	61.5	<0.001
Weight, kg	63.2	60.5	56.5	0.003
Height, cm	157.2	156.7	155.1	0.04
Body mass index, kg/m^2	27.3	24.6	21.5	<0.001
Waist circumference, cm	86.5	83.3	80.7	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	124.6	124.2	129.0	0.13
Diastolic blood pressure, mmHg	76.2	75.7	78.5	0.29
Fasting plasma glucose, mg/dL	93.3	92.4	96.4	0.49
Total cholesterol, mg/dL	209.4	203.1	205.4	0.57
HDL-C, mg/dL	53.9	52.0	53.3	0.63
Triglyceride, mg/dL	120.3	115.8	123.5	0.74
Uric acid, mg/dL	4.3	4.5	4.5	0.50
hs-CRP, mg/dL	0.2	0.1	0.2	0.62

HDL-C, high density lipoprotein cholesterol hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein BMD, bone mineral density. Values are mean. *P-values are calculated by one way ANOVA analysis

3. 대퇴골 골밀도와 대사증후군의 위험인자들의 관련성

연령, BMI, 체중, 키를 보정하였을 때, 대사증후군 위험인자 중 허리둘레만이 대퇴골 골밀도와 유의한 관계가 있었다 ($P < 0.05$, Table 3). 다른 위험인자들은 관련성을 보이지 않았다.

Table 3. Relationship between BMD of total hip and each specific component for the metabolic syndrome.

Variables	Beta Coefficients	P-value*
Waist circumference, cm	-0.247	0.004
Triglyceride, mg/dL	-0.125	0.08
High density lipoprotein cholesterol, mg/dL	-0.027	0.70
Blood pressure, mmHg	0.062	0.58
Fasting plasma glucose, mg/dL	0.031	0.62

*P-values are calculated by linear regression analysis. Adjusted by age, body mass index, weight, height.

4. 대사증후군 유무에 따른 골밀도

나이만 보정한 결과 대사증후군을 가진 폐경후 여성에서 대퇴골 골밀도는 증가되는 것으로 나타났으나 ($P<0.05$, Table 4) 체질량지수를 포함한 다른 인자를 보정하였을 때, 대퇴골 골밀도는 대사증후군 유무에 의미 있는 상관성을 보이지 않았다.

Table 4. BMD T-score of Femur for persons with and without the metabolic syndrome by BMI.

	Group	Metabolic syndrome (N=36)	No Metabolic syndrome (N=84)	P-value*
All subjects	Age adjusted	0.975 (0.010)	0.924 (0.008)	<0.001
	Fully adjusted	0.912 (0.023)	0.919 (0.013)	0.97
BMI (kg/m ²)				
< 23.0 (N=46)	Age adjusted	0.925 (0.043)	0.918 (0.033)	0.66
	Fully adjusted	0.912 (0.023)	0.911 (0.014)	0.89
23.0 - 24.9 (N=30)	Age adjusted	0.934 (0.043)	0.944 (0.033)	0.68
	Fully adjusted	0.941 (0.043)	0.932 (0.045)	0.62
≥ 25.0 (N=44)	Age adjusted	0.968 (0.016)	0.972 (0.011)	0.56
	Fully adjusted	0.963 (0.012)	0.967 (0.010)	0.94

Values are mean (SE). *P-values are calculated by ANCOVA. Adjusted by age, body mass index, weight, height.

고 찰

골밀도에 영향을 주는 요인으로서는 나이, 인종, 골다공증, 가족력, 에스트로겐 결핍, 칼슘 섭취의 부족, 고령화에 따른 신체활동의 감소, 내분비 및 대사성 질환, 체격과 체중 등이 있다. 이들 중 체중이 골밀도와 골다공증을 예측하는 중요한 요인이라는 사실은 잘 알려져 있으며⁹⁾ 물리적인 체중부하로 골의 재형성을 자극하기 때문에 골다공증의 위험도를 낮추는 것으로 알려져 있다. 특히 폐경 후 여성에서 비만할수록 골밀도가 비교적 높고 골다공증의 빈도가 낮은 경향을 보이는데,¹⁰⁾ Lee 등⁹⁾은 BMI는 지방량을 추정하는 개념이지만 체중은 지방량과 더불어 골밀도 유지, 상승에 또 다른 중요한 역할을 하는 체지방량을 합한 개념이기 때문에 체중이 BMI 보다 골밀도를 예측하는데 더 유용한 인자임을 제시하였다.

폐경 후 여성의 대퇴골 골밀도에 따른 대사증후군과의 관련성

또한 Lau 등은 키도 폐경 후 여성에서 골밀도의 중요한 예측자라고 하였다.¹¹⁾

대사증후군과 골밀도의 상관관계에는 복부비만, 염증과 같은 다양한 요인이 매개하고 있어 아직까지 논란이 많이 되고 있다. Reid 는 대사증후군에서의 높은 골밀도는 복부비만에 크게 기인하며, 이는 지방 덩어리가 기계적인 부하를 통해 골밀도를 증가시키고 인슐린과 함께 췌장의 베타세포에서 분비되는 아밀린, 프렙틴 등의 물질이 골형성을 증진시키기 때문임을 제시하였다.¹²⁾ 하지만, 대사증후군이 있는 환자들에서 Tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 Interleukin-6 (IL-6)와 같은 염증을 일으키는 사이토킨이 증가해 있는 것을 발견되면서 대사증후군이 골밀도와 음의 관계를 형성함을 보여주는 연구들이 보고되었다.¹³⁻¹⁴⁾ TNF- α 는 면역과 염증 반응의 주요 매개체인데, 순환 TNF- α 치가 높아져 있거나 지속해서 TNF- α 가 활성화되어 있을 때 골다공증, 당뇨병, 자가면역질환을 포함하는 매우 넓은 범위의 질환들이 생길 수 있다.¹³⁻¹⁴⁾ 또한, TNF- α 와 RANKL (Ligand for receptor activator of NF- κ B)는 잠재적으로 뼈괴괴세포를 생성해내는 역할을 하고 염증성 골미란부위에 풍부하게 존재하여 골흡수를 매개한다.¹⁵⁾ 대사증후군이 골밀도에 미치는 영향에 대해서는 Kinjo 등이 시행한 연구에서, 대사증후군을 가진 군에서 대퇴골 골밀도가 증가함을 볼 수 있었는데 이러한 관계는 주로 복부비만에 기인함을 알 수 있었다.¹⁶⁾ 본 연구에서 대퇴골 골밀도의 T-score가 큰 집단 일수록 의미 있게 체중이 많이 나가고 키가 큼을 볼 수 있었다. 이러한 결과들은 앞의 연구결과들과 일치하는 소견이다.

비만과 골다공증의 관련성에 대해서는 아직까지 논란이 계속되고 있다. Jankowska 등의 연구에서는 복부비만이 요골에서 낮은 골밀도와 연관된다고 하였으며,¹⁷⁾ Blaauw 등은 골다공증에 걸린 사람들이 대조군보다 허리-엉덩이 둘레가 더 컸다고 보고하였다.¹⁸⁾ 하지만 Edelstein등은 허리-엉덩이 둘레비가 폐경 후 여성의 대퇴부 골밀도와 약한 양의 상관관계가 있다고 하였으며,¹⁹⁾ Compston JE 등은 그 이유로 폐경 후 여성의 경우 지방 세포에 의해 아로마화되어 생성되는 에스트로겐이 폐경에 따른 난소성 에스트로겐의 부족상태를 보완하여 골밀도의 유지에 도움이 되기 때문인 것으로 주장

하였다.²⁰⁾ 특히 복부비만 여성에서는 성호르몬 결합 단백질의 농도가 낮아져 유리 에스트로겐의 비율이 보다 높아져서 골조직이 에스트로겐의 영향을 더 받게 되어²¹⁾ 골밀도가 증가할 수 있음을 주장하였다. 본 연구에서 BMI는 대퇴골 골밀도와 양의 상관관계를 보였으며 폐경후 여성에서 비만이 골밀도와 양의 상관관계가 있다는 주장들과 일치하는 결과를 보였다.

이 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 지역의 대학병원 건강증진센터에 방문한 폐경된 여성만을 대상으로 연구한 선택 편견을 갖고 있으며 남성이나 일반 인구에서 연구되지 못하여 결과를 일반화 할 수 없는 한계를 가지고 있다. 둘째, 혈청 25(OH)D3, 요중 DPD (deoxypyridinoline)과 같은 골밀도에 영향을 미치는 다른 요소들에 대해 고려하지 못하였다. 향후 보다 대규모 인구를 대상으로 한 전향적인 연구가 대사증후군과 대퇴골 골밀도의 연관성을 규명하는데 더 도움을 줄 것으로 생각된다.

결 론

폐경 후 여성들에서 대사증후군의 위험인자 중 복부비만이 대퇴골 골밀도에 영향을 미치는 양의 경향성을 보였다.

참고문헌

- 1) Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Strom O, Borgstrom F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int* 21 Suppl 2:S407-413, 2010
- 2) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486-2497, 2001
- 3) Hyldstrup L, Andersen T, McNair P, Breum L, Transbol I. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129:393-398, 1993
- 4) Ostrowska Z, Zwirska-Korczala K, Buntner B, Pardela M, Drozd M. Assessment of bone metabolism in obese women. *Endocr Regul* 32:177-181, 1998
- 5) Lidfeldt J, Holmdahl L, Samsioe G, Nerbrand C, Nyberg P, Schersten B, Agardh CD. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: a population-based study of Swedish women aged 50 to 59years. The women's health in the Lund area study. *Metabolism* 51:267-270, 2002
- 6) Tsuda K, Nishio I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. *Am J Hypertens* 14:704-707, 2001
- 7) Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109 Suppl 2:S493-514, 2001
- 8) WHO Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity, International Obesity Task Force. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia. In, 2000.
- 9) Lee KC, Yoon CH, Lee JB. Comparison of body weight and body mass index as predictors for osteoporosis among postmenopausal Korean women. *J Korean Acad Fam Med* 26:609-613, 2005
- 10) CummingsSR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359:1761-1767, 2002
- 11) Lau EM, Tasi KS, Woo J, Chan NF, Leung PC, Lim L. Bone mineral density in Hong Kong and Taiwan Chinese women: a comparative study. *Hong Kong Med J* 1:53-57, 1995
- 12) Reid IR. Relationships among body mass, its components, and bone. *Bone* 31:547-555, 2002
- 13) Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson CX, Smith U. Inflamed adipose tissue: a culprit underlying the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2276-2283, 2007
- 14) Kraja AT, Province MA, Arnett D, Wagenknecht L, Tang W, Hopkins PN, Djousse L, Borecki IB. Do inflammation and procoagulation biomarkers contribute to the metabolic syndrome cluster? *Nutr Metab (Lond)* 4:28, 2007
- 15) Zhang YH, Heulsmann A, Tondravi MM, Mukherjee A, Abu-Amer Y. Tumor necrosis factor- α (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. *J Biol Chem* 276:563-568, 2001
- 16) Kinjo M, Setoguchi S, Solomon DH. Bone mineral density in adults with the metabolic syndrome: analysis in a population-based U.S. sample. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4161-4164, 2007
- 17) Jankowska EA, Rogucka E, Medras M. Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? A population-based study. *Andrologia* 33:384-389, 2001
- 18) Blaauw R, Albertse EC, Hough S. Body fat distribution as

- a risk factor for osteoporosis. S Afr Med J 86:1081-1084, 1996
- 19) Edelstein SL, Barrett-Connor E. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. Am J Epidemiol 138:160-169, 1993
- 20) Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev 7:178-208, 1985
- 21) Steinberg KK, Freni-Titulaer LW, DePuey EG, Miller DT, Sgoutas DS, Coralli CH, Phillips DL, Rogers TN, Clark RV. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 69:533-539, 1989